UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 42

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU
Traitement des Tuberculoses Pulmonaires Micro-Nodulaires de l'Enfant

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

Louis SOLOMIAC

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL	*Président*
ROQUES	*Assesseurs*
MOREL	
GÉRAUD	
POULHÈS	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

Louis SOLOMIAC

Contribution à l'Étude du traitement
des Tuberculoses Pulmonaires
Micro-Nodulaires de l'Enfant

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (60 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 42)

Louis SOLOMIAC

Contribution à l'Étude du traitement
des Tuberculoses Pulmonaires
Micro-Nodulaires de l'Enfant

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (60 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 42)

Louis SOLOMIAC

Contribution à l'Étude du traitement
des Tuberculoses Pulmonaires
Micro-Nodulaires de l'Enfant

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (60 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 42)

Louis SOLOMIAC

Contribution à l'Étude du traitement
des Tuberculoses Pulmonaires
Micro-Nodulaires de l'Enfant

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (60 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 42)

Contribution à l'Etude du Traitement des Tuberculoses Pulmonaires Micro-Nodulaires de l'Enfant

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0122

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 42

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU
Traitement des Tuberculoses Pulmonaires Micro-Nodulaires de l'Enfant

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

Louis SOLOMIAC

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL..... *Président*

ROQUES..... *Assesseurs*

MOREL..... *Assesseurs*

GÉRAUD..... *Assesseurs*

POULHÈS.... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL, LAFFORGUE, MM., MM. MERIEL, CLERMONT, SERR., GARIPUY, RIBAUT, VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne, et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) BAUDOT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Oto.Rhino-Laryngologie	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie. (Méd.)	LA CISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)	AUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté. : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture.

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail. Il nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son Service, et sa bienveillance à notre égard ne s'est jamais démentie.

Qu'il veuille trouver ici l'hommage de notre respectueux et très fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES

Professeur de Clinique Médicale,

Officier de la Légion d'honneur.

Nous conserverons du temps passé dans son Service le meilleur souvenir. Nous le prions d'accepter l'hommage de notre affectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Pathologie Interne et de Clinique de la Tuberculose.

Il nous fait l'honneur de juger notre Thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

Professeur Agrégé,

Médecin des Hôpitaux.

Envers qui nous avons une gratitude particulière pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

Professeur Agrégé,

Nous le prions d'accepter nos vifs remerciements pour nous avoir marqué sa sympathie en acceptant de juger notre Thèse.

INTRODUCTION

En découvrant la streptomycine, WAKSMÁN a fait entrer la tuberculose miliaire dans la période la plus féconde de son histoire, celle de la thérapeutique efficace. C'est dans cette forme de tuberculose que la streptomycine a trouvé son indication majeure. D'abord employée seule, il apparaît maintenant qu'on puisse s'attendre à de meilleurs résultats en lui associant d'autres antibiotiques tels que le P. A. S. et les sulfones.

La gravité de la tuberculose chez le jeune enfant étant bien connue, il nous a paru intéressant de rechercher à notre tour quels résultats on pouvait escompter du traitement de ces formes de tuberculose autrefois pratiquement toujours mortelles.

Nos observations concernent les enfants traités pour tuberculose pulmonaire miliaire à la Clinique Médicale Infantile de l'Hôpital de Purpan, dans le service de M. le Professeur SOREL, au cours des années 1948 et 1949.

Nous avons divisé notre travail en quatre parties.

Dans la première nous insistons sur les aspects radiologiques atypiques que l'étude anatomo-pathologique nous aide à comprendre.

Puis nous indiquons dans quelles conditions la tuberculose miliaire apparaît chez l'enfant, et quels sont les divers signes qui en permettent le diagnostic.

Dans une troisième partie, nous décrivons le traitement de la tuberculose miliaire par la streptomycine employée seule, les résultats favorables et les échecs de cette thérapeutique.

Enfin, dans la quatrième partie, nous rapportons quelques résultats obtenus dans le traitement des miliaires par les sulfones et le P. A. S., et nous disons les raisons qui nous font militer en faveur de l'association de l'une ou l'autre de ces substances à la streptomycine.

PREMIÈRE PARTIE

I. RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La lésion élémentaire étant le tubercule miliaire, ce qu'il nous semble capital de retenir de la lecture des travaux des différents auteurs, c'est que ni sa structure, ni sa taille, ni sa répartition ne sont univoques.

Dufourt a insisté sur les différents aspects évolutifs de ce tubercule. Au début, le tubercule miliaire récent et frais correspond un foyer intra-acineux exsudatif d'Aschoff et Nicol. C'est essentiellement un foyer d'alvéolite intéressant seulement quelques alvéoles. D'abord pneumonique, le foyer va se caséifier en son centre.

Il se transforme en vieillissant, et il évolue vers le stade folliculaire. C'est alors la granulation tuberculeuse au sens de Letulle et Bezancon, ou foyer acino-productif de Aschoff et Nicol. Delarue le décrit comme constitué essentiellement par une zone centrale de caséification où persistent quelques fibres élastiques et parfois des vestiges de parois alvéolaires, une zone intermédiaire formée de cellules géantes et épithélioïdes, séparées par des faisceaux collagènes, et enfin une zone périphérique d'enkystement fibreux poussant des pointes d'expansion dans le parenchyme environnant.

Dans un troisième stade, le même élément poursuivant sa carrière anatomique est devenue la granulation fibreuse de Bayle. C'est le foyer nodo-cirrhotique d'Aschoff et Nicol, tout formé d'un collagène ayant envahi la zone centrale caséifiée.

Hubschmann et Arnold considèrent que dans le poumon il y a plus ou moins mélange de deux types de lésion, folliculaires

et exsudatifs, et que c'est la rapidité plus ou moins grande de l'évolution pathologique qui règle la prédominance de l'un ou l'autre type.

Ces lésions sont plus ou moins nombreuses, parfois irrégulièrement disséminées dans le poumon, et d'autres fois groupées en corymbes. Elles se trouvent dans un parenchyme sain, ou, au contraire, au sein d'une masse plus ou moins splénisée.

Chez le nourrisson, les nodules sont souvent plus gros. Ici on trouve en même temps soit le chancre d'inoculation, et l'adénopathie trachéo-bronchique qui a servi de point de départ à la généralisation, soit des lésions pulmonaires importantes, de type broncho-pneumonique ou pneumonique, avec la signature de l'adénopathie médiastine caséeuse, souvent considérable.

II. ASPECTS RADIOLOGIQUES

C'est à Ribadeau-Dumas et Decloux, à Beclere que nous devons les premières études sur le diagnostic radiologique de la granulie, en 1913. Depuis, beaucoup de travaux ont été consacrés à cette variété de tuberculose. Ils sont dûs notamment à Bezancon, Braun et Duhamel, Graeft et Kupferle, Mouriquand et Bernheim, Hautefeuille, Burnand et Saye etc. Récemment, Robert Debre et ses collaborateurs, Et. Bernard, et Dufourt ont décrit des aspects atypiques de la tuberculose miliaire : la connaissance de ces aspects est tout à fait importante. Le diagnostic de miliaire implique un traitement déterminé, poursuivi très longtemps, et une surveillance particulière sans lesquels les pires catastrophes sont à redouter. Or, nous aurons l'occasion de montrer que l'examen radiographique est l'acte capital du diagnostic. On comprend ainsi l'importance qu'il y a à pouvoir préciser, en face d'un cliché de poumon, s'il s'agit ou non d'une tuberculose miliaire.

Les lésions anatomiques, nous l'avons vu, sont différentes d'un malade à l'autre et chez un même malade, selon l'âge de la maladie. Rien d'étonnant à ce que le cliché radiographique soit variable.

La modification de l'image au cours de l'évolution est signalée par Dufourt, qui, reprenant les conclusions de Braeuning et Redeker, décrit quatre phases successives dans l'aspect radiologique.

a) Au début, les radiographies indiquent seulement une diminution générale de la transparence des champs pulmonaires, provoquée par la stase vasculaire du poumon. Les champs pulmonaires paraissent flous et grisâtres; on n'y aperçoit aucun élément miliaire.

b) Dans la deuxième phase, le dessin devient plus typique, et l'on voit apparaître de petites taches à contours estompés qui sont isolées ou groupées en corymbes, en amas. A ce moment il est parfois difficile de distinguer cet aspect de celui de la réticulite ou de la périlobulite. Il faut chercher a individualiser les éléments miliaires dans les parties les moins envahies, notamment vers les bases et les hiles. Les granulations apparaissent mieux et sont plus distinctes lorsqu'on regarde les films à une certaine distance. Alors l'aspect réticulé s'estompe.

c) Dans une troisième phase le contour des éléments s'est précisé. On distingue bien les granulations lorsque celles-ci ne sont pas trop serrées. Le fond du parenchyme semble plus clair et le contraste est plus évident entre la trame pulmonaire et les éléments de la miliaire. L'impression de dessin réticulé disparaît.

d) La quatrième phase est une phase régressive où les taches diminuent d'épaisseur et deviennent de plus en plus claires, à l'exception d'un certain nombre qui suivent une évolution fibreuse nette, et qui persistent dans les poumons indéfiniment en constituant les granulations fibreuses de Bayle.

Ces dernières phases ne s'observent qu'en cas de guérison et n'appartiennent pas aux formes aiguës.

« Il est certain, ajoute Dufourt, qu'il n'y a rien de plus dissemblable que les clichés de miliaire. Dans certains cas, nous avons pu vérifier par des autopsies que l'aspect réticulé qui était seul distinct correspondait bien à une vraie miliaire. Lorsqu'on suit le développement des grains miliaires, on remarque sou-

vent que les granulations grossissent. D'abord de très petit volume, elles arrivent à prendre la grosseur d'une tête d'épingle en verre. Le volume des grains est conditionné par le volume des foyers d'alvéolite. Les miliaires à gros grains qui donnent l'aspect de flocons de neige ou d'une poignée de confettis jetés sur le film, sont plus redoutables que les miliaires à grains fins; on les rencontre particulièrement dans les formes mortelles des périodes primaires et secondaires. »

Les derniers travaux consacrés à l'aspect radiologique des miliaires semblent nous permettre de distinguer quatre formes particulières :

1° Tuberculose miliaire typique à grains fins.

2° Tuberculose miliaire granulo-réticulée.

3° Tuberculose miliaire atypique d'Et. Bernard.

4° Tuberculose infiltrative diffuse hématogène de Dufourt et Hermann.

1. *Tuberculose miliaire typique à grains fins.*

C'est l'aspect que personne ne conteste et qui est pour certains le seul typique. L'image est faite d'innombrables petites taches, extrêmement fines, et réparties d'une façon homogène sur toute l'étendue des deux champs pulmonaires. Dans ces cas l'image ganglionnaire initiale ne serait généralement pas visible.

2. *Tuberculose miliaire granulo-réticulée.*

Ce type a été particulièrement décrit par Robert Debre [9] qui lui concède les caractères suivants :

« *a*) Les grains sont plus gros;

b) Ils sont plus flous;

c) Ils sont inégaux entre eux;

d) Ils sont inégalement répartis dans les deux champs pulmonaires, prédominant parfois d'un côté, ils sont plus serrés autour du hile;

e) Un examen attentif avec un bon éclairage permet de retrouver des zones indemnes, au sommet ou dans les sinus costo-diaphragmatiques en particulier;

f) Entre les grains on peut distinguer un aspect réticulé;

g) Enfin on voit souvent coexister avec cette image de dissémination celle du foyer pneumo-ganglionnaire initial. »

Ces aspects correspondraient selon R. Debre à des miliaires cliniquement différentes du type précédent. Elles se voient surtout « dans le décours d'une invasion tuberculeuse, soit un certain temps, plusieurs mois, voire un ou deux ans après le début de la tuberculose. Elles se voient plus volontiers chez des sujets porteurs d'une tuberculose externe (adénopathies, ostéopathies ou arthropathies tuberculeuses), ou qui, dans un délai plus ou moins proche, vont présenter cette localisation. A l'inverse de ce qui se passe pour la tuberculose miliaire (type), la constatation de ces images ne doit pas faire porter un pronostic fatal... Ces images sont pour nous la représentation radiologique des granulies curables... »

Cet auteur a même conçu à leur sujet une hypothèse pathogénique : il s'agirait d'une « stase lymphatique avec éventuellement lymphangite tuberculeuse accompagnant l'adénopathie trachéo-bronchique caséeuse ».

3° *Tuberculose miliaire atypique d'*E. Bernard.

Dans un article publié dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (n° 28 et 29, 1948), MM. E. Bernard, Kreis, Paley et M^lle^ Lotte font remarquer que l'aspect radiologique classique, tout en ayant la primauté pour éveiller le diagnostic de miliaire, ne recouvre qu'un nombre arbitrairement réduit de cas. E. Bernard et J. Weill avaient rapporté, il y a quelques années, les observations de malades pour qui le film mettait en présence de taches nodulaires plus ou moins grosses et irrégulières : or, l'examen anatomique permettait d'affirmer qu'il s'agissait de miliaires typiques, l'aspect du cliché pouvant être expliqué par une image de sommation dû au nombre particulièrement élevé des grains.

Plus que la petitesse des granulations compte leur multiplicité dans les poumons.

Etudiant un groupe de 114 malades, E. Bernard trouve vingt-trois fois des images atypiques. « Il s'agit alors de taches plus volumineuses, plus grossières, plus asymétriques, mais toujours très disséminées. D'autres fois il s'agit d'une image en réeau à gros nœuds; six fois une petite cavité s'ajoutait à l'atypie générale. »

4° *Tuberculoses infiltratives diffuses hématogènes* (Dufourt et Hermann).

Ce type de tuberculose n'a été décrit que chez l'adulte. Mais Dufourt précise que des T. I. D. H. post-primaires peuvent certainement se rencontrer dans l'enfance et l'adolescence. Elles se caractérisent radiologiquement par un mélange de grains miliaires et de petites zones d'infiltrat, irrégulièrement disposés dans l'ensemble des deux poumons. Sauf tout à fait au début, il n'y a aucune région qui soit véritablement épargnée. Chez certains malades la miliaire domine nettement. Lorsque les zones d'infiltrat dominent, elles se présentent sous la forme de « salissures », disséminées à tort et à travers dans les deux champs pulmonaires.

Dufourt estime que « l'origine hématogène de ces processus ne saurait être l'objet d'une controverse... Les T. I. D. H. post-primaires ou secondaires ont pour *primum movens* une décharge bacillaire issue des réservoirs ganglionnaires du complexe primaire. » Et cet auteur ajoute « De telles formes de tuberculose peuvent au bout d'un certain temps d'évolution se confondre avec ce nouveau syndrome radio-clinique que le Professeur E. Bernard vient d'isoler sous le nom très imagé de miliaires atypiques » [11].

La diversité anatomique de la tuberculose miliaire nous laissait prévoir des aspects radiologiques différents. Divers arguments vont nous aider à montrer que ces aspects radiologiques ne sont que des images particulières d'une même forme de tuberculose.

A. Arguments anatomiques.

Nous venons de rapporter les résultats de MM. E. Bernard et J. Weill trouvant des lésions typiques de miliaires alors que le cliché pulmonaire était très atypique.

B. Arguments tirés de l'évolution des images radiologiques.

Soit spontanément, soit au cours du traitement, une tuberculose miliaire atypique peut se transformer en une miliaire

tout à fait typique. Au contraire, des miliaires initialement évidentes peuvent offrir par la suite du traitement des aspects bâtards (E. Bernard).

C. Arguments tirés de l'existence de signes de diffusion.

La miliaire n'est jamais uniquement pulmonaire. E. Bernard a insisté sur ce point particulier : la diffusion des granulations non pas seulement aux deux poumons mais encore à l'ensemble de l'organisme constitue le caractère principal de cette forme de tuberculose. Or, quelle que soit la forme radiologique particulière, on peut retrouver des signes de diffusion, principalement sous forme de granulations choroïdiennes ou sous forme de granulie laryngée. Enfin, sauf dans les T. I. D. H. où elle est l'exception, la localisation méningée se voit avec une fréquence à peu près égale dans les trois premières formes de miliaires que nous avons indiquées.

D. Arguments tirés de l'influence de la thérapeutique.

Toutes ces formes diverses de miliaires réagissent également au traitement streptomycinique.

DEUXIÈME PARTIE

Notre sujet étant le traitement des tuberculoses miliaires pulmonaires, seuls doivent en principe nous occuper les cas qui ne comportaient pas de complications méningée au moment de l'hospitalisation. Car la méningite tuberculeuse requiert un traitement particulier : même s'il existe une atteinte pulmonaire miliaire, c'est l'atteinte méningée qui conditionne le pronostic. Nous rapportons cependant un certain nombre d'observations de tuberculose pulmonaire miliaire s'accompagnant de méningite au moment du diagnostic : ces observations nous aiderons à mieux préciser les conditions d'apparition de la tuberculose miliaire de l'enfance, et les conditions de son diagnostic.

I. CONDITIONS D'APPARITION DE LA TUBERCULOSE MILIAIRE CHEZ L'ENFANT

La tuberculose miliaire éclate, dans la très grande majorité des cas, chez un enfant qui n'est pas un tuberculeux connu. La dissémination est précoce, elle suit l'invasion. Sur les vingt-deux malades de la statistique publiée en 1948 par R. Debre « aucun ne présenta une période fébrile dans le passé, un érythème noueux, une image radiologique antérieure de primo-infection ou un virage connu des réactions cutanées à la tuberculine. La règle est que la tuberculose miliaire cehz l'enfant se

présente comme une tuberculose maligne d'emblée et nullement comme un essaimage secondaire à une lésion déjà organisée » [9]. Ceci est évident lorsqu'on a connaissance d'une cuti-réaction négative quelques mois avant, comme dans cette observation :

OBSERVATION N° 1

L'enfant F... (François), âgé de 13 mois, est hospitalisé d'urgence le 3 juillet 1949, pour syndrome méningé.

Il a fait, en janvier 1949, une méningite aiguë, qui a guéri complètement. La cuti-réaction et l'intra-dermo étaient alors négatives.

Le 3 juillet, la cuti-réaction est phlycténulaire.

Le fond d'œil montre un tubercule de la choroïde.

La radioscopie ne montre rien, mais la radiographie montre une miliaire généralisée à grains très fins. Auscultation négative.

Il n'y a aucun antécédent bacillaire connu dans sa famille.

Il reçoit un traitement général intra-musculaire de 1 gr. de streptomycine par jour et des injections intra-rachidiennes de 2 cg.

L'enfant reste très fébrile, peu dypnéique.

Aucune amélioration ne se produit. L'enfant meurt au bout de quatre jours.

Au contraire, l'observation suivante montre une dissémination se produisant chez un enfant tuberculeux avéré.

OBSERVATION N° 2

La jeune T... (Sylvette), âgée de 3 ans et demi, ne présente rien de suspect dans ses antécédents. En janvier 1947, à la suite d'un épisode pulmonaire, on pratique une cuti-réaction qui est positive.

L'enfant est envoyée à la campagne, tandis qu'une radiographie montrait une image de primo-infection.

En octobre 1947, une nouvelle radiographie aurait montré une sédation des lésions.

Au début de 1948, l'enfant est prise assez brusquement de douleurs abdominales et de vomissements.

L'état général s'altère rapidement. L'enfant est asthénique et anorexique. La chute pondérale est notable. Ce mauvais état général persiste pendant tout le printemps 1948.

Le 6 juillet s'installe un état de torpeur avec photophobie.

L'enfant est hospitalisée le 8 juillet avec le diagnostic de méningite tuberculeuse.

La culture des B. K. dans le L. C. R. est positive.

La radio pulmonaire montre une image de miliaire généralisée, à grains fins. Rate percutable.

L'enfant meurt au bout de cinq jours.

Cette observation est unique; dans tous les autres cas la dissémination est primitive; elle est la première manifestation tuberculeuse connue. R. Debre note cependant qu'en cas d'image granulo-réticulée, la coexistence d'une tuberculose externe (adénopathie, ostéo-arthropathie) se voit souvent.

Un deuxième élément risque d'éloigner le diagnostic de l'hypothèse « tuberculose » : c'est l'ignorance où l'on se trouve souvent d'un contage possible. Dans nos observations la source de l'infection n'est évidente que dans un tiers des cas environ. Il s'agit alors le plus souvent d'enfants infectés par leurs parents, tuberculeux connus ou ignorés, parfois anciens tuberculeux que l'on croyait stabilisés et non contagieux. Il faut donc admettre qu'un contage, pourvu qu'il soit massif ,suffit à donner une forme maligne de tuberculose, même s'il n'est pas très prolongé.

II. SIGNES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE MILIAIRE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la tuberculose miliaire, disions-nous au début de ce travail, est essentiellement radiologique. La banalité des signes cliniques ne saurait en effet permettre de poser un tel diagnostic. Mais c'est eux qui imposeront la pratique d'une radiographie, après qu'aura été faite la preuve de la nature tuberculeuse de la maladie.

Dans tous les cas, il s'agit d'enfants dont l'état général est atteint, fatigués et abattus. Généralement anorectiques, toujours peu ou prou anémiques, ces petits malades ont parfois maigri de façon impressionnante : l'un d'eux était passé en quinze jours de onze kilos à huit kilos cinq cent.

La fièvre est constante. Mais rien dans sa forme ou son intensité n'est caractéristique. Souvent discrète, plus souvent importante, nous la voyons fréquemment s'accompagner d'angine, de toux; dans ces cas, on pense ne se trouver qu'en présence d'une bronchite, d'une rhino-pharyngite ou d'une angine.

Aussi banale sont les manifestations pulmonaires : la toux est généralement discrète. La dypsnée existe, mais nous ne l'avons trouvée intense que chez des enfants dont la maladie évoluait depuis longtemps. Les formes rapidement suffocantes nous semblent l'exception.

L'examen physique n'apporte, lui non plus, rien de très positif. Dans aucune de nos observations l'examen sthétacoustique n'a pu nous faire soupçonner l'étendue des lésions. « C'est à peine si plus d'une fois sur dix l'on entend soit des râles sonores et diffus, soit des râles secs ou des râles bulleux disséminés dans les deux poumons. » (R. Debre et Brissaud).

Il est cependant un signe, la splénomégalie, qui présente une certaine importance. On la trouve dans environ un tiers des cas.

Mais ce signe ne prend sa valeur particulière que si l'on sait se trouver en présence d'une affection tuberculeuse. Nous avons dit combien les antécédents du petit malade risquaient d'être déroutants à ce point de vue.

Par conséquent c'est par la pratique systématique des réactions tuberculiniques que se fera la preuve de la nature tuberculeuse de la maladie. Nous disons bien pratique systématique, car beaucoup d'enfants, malades depuis de longs jours, furent hospitalisés alors qu'aucune réaction tuberculinique n'avait été pratiquée. Et pourtant chez l'enfant jeune, une réaction de Pirquet positive suffit à imposer le diagnostic.

OBSERVATION N° 3

G... (André), quatre mois et demi.

Il n'y a pas de contage ni d'antécédents tuberculeux connus.

L'enfant a présenté un état toxique à l'âge de deux mois. La cutiréaction était alors négative.

Il entre à Purpan le 24 août 1949, pour une température à 38° qui dure depuis huit jours et dont les examens cliniques n'ont pas fait la preuve.

La cuti-réaction est très positive.

La radiographie montre un fin semis micro-nodulaire occupant les deux champs pulmonaires. Le fond d'œil est normal.

Les B. K. sont retrouvés dans le liquide gastrique.

L'auscultation est négative; il n'y a pas de dyspnée très marquée.

La formule sanguine donne 8.100 globules blancs et 2.950.000 hématies.

La ponction lombaire, pratiquée malgré l'absence de signes méningés, donne :

0,15 albumine,
3,8 cellules,
6,88 chlorures.

Traitement : 1 gr. de streptomycine intra-musculaire par jour.

Evolution : La température devient hectique; on assiste à une déshydratation importante. Le L. C. R. est normal le 24 septembre. La radiographie reste inchangée.

L'aggravation continuant, on pense à une action toxique de la streptomycine que l'on interrompt le 30 octobre.

Mais, le 13 octobre, les parents tiennent à reprendre l'enfant qui meurt quatre jours plus tard.

En général la cuti-réaction est positive et souvent très franchement au cours de la tuberculose miliaire. Il n'en est malheureusement pas toujours ainsi. En effet, sur les 22 malades de la statistique de M. R. Debre, quatre avaient une cuti-réaction négative. S'agit-il alors d'anergie ou d'anti-allergie ? Si l'on accepte comme définition de la période anté-allergique celle que donnent Laplane et Debre : « Une période absolument latente, aussi bien au point de vue pulmonaire qu'au point de vue état général, température, ou qu'au point de vue radiologique, et une période qui prend fin lorsque la cuti-réaction devient positive », une miliaire radiologiquement apparente ne saurait, par définition, se placer dans cette période anté-allergique. Nous pensons plutôt qu'il s'agit d'un phénomène d'anergie, due à la gravité de l'atteinte de l'état général. La sidération des défenses de l'organisme par une infection généralisée, fait baisser l'allergie, si elle existait déjà, ou l'empêche d'atteindre un seuil suffisant pour que la simple cuti-réaction la mette en évidence.

Voici une observation où l'on peut parler, semble-t-il d'anergie terminale.

OBSERVATION N° 4

L'enfant C... (Santiago) est âgé de quatre ans et demi quand il est hospitalisé à Purpan, le 5 mars 1948.

Il n'a aucun antécédent bacillaire.

Il a fait une coqueluche en octobre 1947, dont il s'est mal relevé. Il a présenté par la suite des phénomènes pulmonaires qui n'ont réagi ni à la pénicilline, ni aux sulfamides.

La température se maintenait autour de 38°,5; l'état général était mauvais. Il n'a pas été pratiqué de radiographie pulmonaire.

Le 15 février 1948, la cuti-réaction était négative,

Le 25 février, vomissements incoercibles, céphalée, strabisme, raideur de la nuque.

A l'entrée à l'hôpital on note un L. C. R. avec :

155 cellules,
0,70 albumine,
0,58 de chlorures.

La culture de B. K. est positive.

La radioscopie ne montre qu'une majoration des hiles, mais la radiographie révèle une miliaire.

Malgré un traitement intra-rachidien et général, l'enfant sombre dans le coma et meurt en huit jours.

Nous avons ainsi soigné plusieurs enfants dont la cuti-réaction était négative au moment de leur hospitalisation. Il faut donc rechercher à mettre la tuberculose en évidence par une réaction plus sensible.

L'intra-dermo réaction semble capable de mettre en évidence cette allergie très faible. Il faut savoir la pratiquer à un taux suffisant, puisque nous l'avons trouvée négative au 1/1.000 alors quelle était positive au 1/100 de mmg. Par exemple dans l'observation suivante.

OBSERVATION N° 5

Enfant B... (Jean), 13 mois.

Antécédents évidents de tuberculose : une sœur en préventorium, une sœur de 10 ans a déjà fait sa primo-infection; deux autres frères en bonne santé.

Le père est mort tuberculeux; la mère est en bonne santé.

L'enfant a fait une otite à l'âge de neuf mois, dont il s'est bien remis.

Hospitalisé le 28 juin 1949 pour « vomissements ».

La cuti était négative huit jours avant.

L'enfant a maigri de 1 kg. en quinze jours. Mauvais état général.

L'auscultation est négative.

La scopie montre un faisceau hilaire droit très marqué.

La cuti et l'intra-dermo au 1 : 1.000 sont négatives. L'intra-dermo au 1 : 100 est positive.

Une P. L. montre :

1,6 cellules,
0,30 albumine,
7,20 chlorures.

La radiographie montre des images de type granulo-réticulé, occupant la quasi-totalité des deux champs pulmonaires, sauf les bases et l'extrême sommet. Adénopathie hilaire droite.

L'enfant reçoit alors 1 gr. de streptomycine par jour. Mais son état continue à s'aggraver et il meurt le 3 juillet 1949, dans l'hyperpyrexie.

En pratique, nous avons procédé de la façon suivante :

Cuti-réaction le premier jour et le surlendemain intra-dermo au 1/1.000, suivie d'une intra-dermo au 1/100 si les deux premières réactions sont négatives. Jamais l'intra-dermo réaction n'a provoqué d'accidents (nous n'avons pas rencontré les escharres que signalent certains auteurs). Mais la lecture de la réaction n'est pas toujours facile. Les cas douteux obligent souvent à recommencer. Il faut être sûr de la solution de tuberculine que l'on emploie, qui doit être fraîchement préparée. Enfin elle ne se révèle pas toujours positive, lorsque la cuti-réaction est négative. Parfois elle ne devient positive qu'après quelques jours de traitement, comme peut d'ailleurs le faire la cuti-réaction. (Obs. de l'enfant Christian M..., n° 7).

Nécessité de la radiographie.

Chez un enfant fébrile, la constatation d'une cuti ou d'une intra-dermo réactions positives même en l'absence de signes pulmonaires, a pour corollaire obligé la pratique d'une radiographie thoracique.

La simple radioscopie est tout à fait insuffisante. La miliaire passera le plus souvent inaperçue. Même si le cliché ne révèle qu'une forme mineure de primo-infection, il restera un repère pour préciser l'évolution ultérieure par comparaison. Un seul de tous nos malades fut soupçonné de granulie au simple examen radioscopique. En revanche, plusieurs perdirent de nombreux jours avant d'être hospitalisés et traités parce qu'on s'était contenté de les « passer à l'écran » et qu'on n'avait rien vu.

Tel est le cas de l'enfant qui fait l'objet de l'observation suivante.

OBSERVATION N° 6

La mère du jeune C... (Michel) présente une tuberculose ulcéro-caséeuse en activité. Malgré cela, il est nourri par elle pendant douze jours.

Dès l'âge de un mois, il pousse mal, bien qu'il prenne ses biberons. Vers l'âge de deux mois, il se met à tousser et à présenter une

petite fièvre. On le traite par la pénicilline, mais son état ne s'améliore pas.

A l'âge de trois mois, un médecin conseille une cure de streptomycine qui dure 25 jours. Il y a une petite amélioration. Mais, au bout de 15 jours, la dyspnée devient très importante, la toux est rauque et aboyante. La température s'élève à 40°.

C'est dans ces conditions que l'enfant est hospitalisé à Purpan, avec un état général alarmant. Il n'a jamais été pratiqué de radiographie.

Malgré la négativité de la cuti-réaction on remet l'enfant à la streptomycine. La radiographie montrera un envahissement des deux poumons par des lésions micro-nodulaires.

L'enfant meurt asphyxique au bout de trois jours.

Mais un cliché est inutile et tout à fait insuffisant s'il n'est pas de très bonne qualité. Nous avons eu l'occasion de constater que deux clichés de qualité différente, bien que pris le même jour, ne révélaient que très inégalement les granulations miliaires.

Le cliché doit être pris l'enfant étant debout, faute de quoi l'étalement du cœur cache la plus grande partie du champ pulmonaire gauche. Il ne faut pas employer de rayons trop pénétrants, (50 à 60 Kw).. Le cliché doit être tiré d'assez près (1 m.), l'enfant étant en inspiration. Il doit être le plus rapide possible, pris entre deux battements cardiaques.

Recherche du bacille de Koch. - Signes de dissémination.

Chez l'enfant, nous avons dit la valeur de la cuti-réaction. Si la radiographie est typique, le diagnostic est assuré de façon précise. En cas de cuti-réaction négative et surtout si le cliché est atypique, on pourra rechercher le bacille de Koch.

La méthode la plus simple est le tubage gastrique; il donne des résultats positifs dans un tiers des cas environ, par examen direct, culture ou injection au cobaye. On peut également rechercher le B. K. dans l'urine. Enfin chez l'adulte Even et Lecœur ont récemment souligné l'intérêt de l'examen de la mœlle sternale : ils ont trouvé non pas seulement des bacilles, mais des tubercules miliaires développés dans le tissu médullaire. Chapman et Whorton ont trouvé trente-trois fois sur trente-sept de telles formations à l'examen histologique de la mœlle osseuse.

Arrivé à ce stade du diagnostic, il reste à effectuer deux recherches dont l'intérêt est capital pour le pronostic et pour le traitement : il s'agit de l'examen du fond d'œil et de l'examn du liquide céphalo-rachidien.

Examen du fond d'œil.

C'est à Bouchut que revient le mérite d'avoir mis au point l'examen ophtalmoscopique dans les cas de tuberculose aiguë et de méningite tuberculeuse. Ses travaux tombèrnt dans l'oubli en France, mais furent repris à l'étranger dès 1906. La découverte de la streptomycine vien de donner à cette étude un intérêt considérable. Nous devons citer les travaux actuels de R. Debre et Monbrun, de Fouquet et Dolfuss.

Les lésions observées au fond de l'œil consistent en altérations choroïdiennes et en altérations du nerf optique.

Les premières comprennent les tuberculomes, les gros tubercules solitaires, et surtout les petits tubercules miliaires. Les altérations du nerf optique vont de l'hyperhémie simple légère jusqu'à l'atrophie, en passant par l'oedème et la stase papillaire : ces dernières lésions ne se voient pratiquement que si la miliaire s'accompagne de méningite tuberculeuse.

Tous les auteurs insistent sur la fréquence des lésions du fond de l'œil au cours de la tuberculose miliaire. En comptant les miliaires isolées et celles s'accompagnant de méningite, R. Debre note vingt-trois atteintes chorio-rétiniennes sur trente-cinq cas. Nous ne les avons rencontrées que bien moins souvent, mais nous avons eu à soigner beaucoup d'enfants très jeunes dont l'indocilité rend l'examen du fond d'œil très difficile.

Tandis que les atteintes du nerf optique sont la plupart du temps une conséquence de la méningite, le tubercule choroïdien n'est que la traduction de la généalisation miliaire. Mais il se rencontre plus souvent dans les miliaires compliquées de méningite, ou qui se compliqueront. Sa découverte a donc une valeur pronostique considérable. Elle permet d'affirmer le diagnostic en cas de clichés pulmonaires atypiques.

Examen du liquide céphalo-rachidien.

Le tableau que nous venons d'esquisser impose la pratique d'une ponction lombaire, afin de dépister l'existence d'une méningite cliniquement latente, mais qui oblige à un traitement particulier de la pré-méningite tuberculeuse.

III. TUBERCULOSE MILIAIRE DU NOURRISSON

Chez le nourrisson les signes pulmonaires peuvent être importants, se traduisant par la toux, la dyspnée intense, la cyanose. Mais encore plus souvent on peut ne trouver que des signes digestifs banaux : anorexie, diarrhée, vomissements. C'est donc aux réactions cutanées à la tuberculine qu'il faut s'adresser toutes les fois qu'un contage suspect est possible, et aussi toutes les fois qu'on ne trouve pas la cause d'un état morbide quelconque. La radiographie est délicate, car on peut difficilement obtenir l'immobilité du petit malade : il faut savoir la recommencer. Les miliaires du nourrisson sont souvent faites de grains plus gros que celles du grand enfant.

Dans l'observation suivante, l'atteinte tuberculeuse se traduisait par un état de toxicose de la plus grande banalité.

OBSERVATION N° 7

Rien à signaler de suspect dans les antécédents de Christian M..., âgé de deux mois seulement, lorsqu'il est hospitalisé pour « état toxique », le 6 avril 1949.

La cuti-réaction est négative.

L'enfant est perfusé et l'état général s'améliore. Nouvelle aggravation au bout de huit jours, malgré la pénicilline. On met alors l'enfant à la streptomycine. Ce n'est qu'au bout de quinze jours que la température baisse, pour reprendre quelques jours après l'arrêt de l'antibiotique, accompagnée d'une chute de poids.

La cuti-réaction est alors positive.

La radiographie montre un ganglion trahéal droit et de petites images nodulaires disséminées dans les deux poumons. Malgré la reprise de la streptomycine, l'état général continue à décliner. Le L. C. R. reste normal lors de deux ponctions successives.

Le 17 juin, la radio montre une accentuation des images pathologiques; apparition de signes méningés quelques jours plus tard.

L'enfant meurt le 10 juillet 1949.

TROISIÈME PARTIE

La Streptomycine employée seule

Technique et Résultats

1. *Pratique du traitement.*

Au cours des années 1948 et 1949, nous avons soigné toutes les miliaires avec la streptomycine seule, à la dose de 0 g. 50 à 1 g. par jour, selon l'âge et le poids de l'enfant.

Il ne nous semble pas que l'on puisse indiquer une dose optima. Si l'on tient compte que, d'un sujet à l'autre, la vitesse d'imprégnation et la vitesse d'élimination sont variables, il faudrait pratiquer des dosages pour chaque malade afin de déterminer la quantité exacte de produit à injecter pour maintenir dans les humeurs un taux suffisant.

Faute de pouvoir ainsi procéder, on s'en tient à des doses standard. M. Cathala estime que 0,05 g. par kilo de poids constitue la dose optima, mais il indique comme extrêmes 0,03 et 0,08 g. En tout cas, les forts dosages employés au début par certains et qui atteignaient et dépassaient 20 centigrammes par kilo de poids nous paraissent inutiles et surtout dangereux. Ces fortes doses provoquèrent les accidents sanguins et les surdités que nous n'avons jamais rencontrés avec les doses moyennes que nous indiquons.

Les seuls accidents que nous eûmes à enregistrer furent des érythèmes de types divers, qui guérirent rapidement, sans qu'il soit parfois nécessaire d'arrêter la médication.

En l'absence de complication méningée la streptomycine est à injecter uniquement par voie intra-musculaire. Au début nous

pratiquions six injections mais ensuite nous n'en avons pratiqué que deux par 24 heures. Les résultats sont sûrement aussi bons, tout au moins en matière de tuberculose, à cause de la multiplication assez lente du bacille de Koch.

La streptomycine a une action nécrosante; il faut donc procéder avec une aseptie rigoureuse, chaque malade ayant aiguilles et seringues personnelles. La fréquence des injections ne fait que multiplier les risques d'abcès médicamenteux, en même temps qu'elle trouble le repos si nécessaire au petit malade.

La durée du traitement reste le point le plus difficile à préciser. Nous la définirons après avoir étudié les différentes possibilités évolutives des miliaires pulmonaires traitées.

Sous l'action de ce traitement, les différents symptômes de la maladie peuvent disparaître les uns après les autres et le malade arrive ainsi à un stade qui est celui de la guérison, au moins apparente. Parfois la médication n'a aucune action et la mort survient à brèche échéance. D'autres fois une amélioration se produit, suivie d'une reprise de la maladie. Dans beaucoup de cas une complication méningée amène la catastrophe. Enfin on peut voir des rechutes suivre à plus ou moins brève échéance la guérison apparente. Ce sont ces diverses éventualités que nous allons maintenant passer en revue.

II. *Résultats.*

1. Evolution favorable.

Le début du traitement s'accompagne généralement d'une recrudescence fébrile qui dure trois ou quatre jours, parfois une semaine. On se trouve en présence d'une température très désarticulée, assez caractéristique. Au bout de cette période, la température baisse doucement ou bien reste quelque temps ce qu'elle était avant le traitement. Mais l'apyrexie totale ne s'installe que lentement, parfois après plusieurs semaines de traitement. Et encore peut-on voir quelques petits clochers autour de 38°. En tout cas, la persistance de la fièvre, pendant les premiers septennaires du traitement, ne peut faire présumer l'échec final. Et ceci en dehors même de retours offensifs corres-

pondant à de nouvelles éclosions miliaires, à condition bien sûr qu'il n'y ait pas propagation aux méninges.

L'amaigrissement peut aussi se poursuivre longtemps et parfois même ne cesser qu'avec la fin du traitement. Cette perte de poids a moins de présenter une intensité extraordinaire, ne saurait donc constituer un signe péjoratif certain.

OBSERVATION N° 8

E... (Jean-Claude), 14 mois, entré le 25 octobre 1948.

Le père et la mère sont porteurs de pneumothorax. L'enfant allait bien jusqu'à neuf mois. Il fait alors une grosse bronchite qualifiée de dentaire. La radioscopie aurait montré un petit infiltrat à la base du poumon droit. La cuti est positive; elle était négative deux mois avant.

En août, la température s'allume, accompagnée de gros phénomènes généraux : amaigrissement, prostration, dyspnée. L'enfant est hospitalisé dans cet état.

Radiographie : Tuberculose pulmonaire miliaire. L. C. R. et F. O. sont normaux.

L'enfant reçoit 1 gr. de streptomycine par jour.

Evolution : Le 9 novembre, nettoyage radiologique important. Le 10 novembre, la température est normale, *mais le poids n'a cessé de baisser.* Il est devenu stationnaire au bout de 50 jours.

A ce moment, la graphie est normale.

Malgré nos conseils, l'enfant est repris par sa mère.

Nous n'avons pu avoir de ses nouvelles.

En revanche, la dyspnée et la cyanose, quand elles existent, sont très rapidement améliorées : la respiration peut retrouver en une semaine son rythme normal.

L'un des signes les plus importants de l'amélioration est évidemment le *nettoyage du cliché pulmonaire.* Les nettoyages très rapides en 8 ou 15 jours sont l'exception. L'un des plus rapides que nous ayons observé est celui de l'enfant B... Maurice. L'image typique de miliaire à grains très fins qu'il présentait au moment de son hospitalisation s'était à ce point modifiée en trois semaines qu'il était alors impossible de porter un diagnostic sur la vue de son deuxième cliché. Mais généralement ce n'est qu'au bout de un mois qu'une petite amélioration est appréciable. Dans beaucoup de cas le cliché reste inchangé plus longtemps (trois mois), bien que l'état général puisse témoigner d'une amélioration importante.

Sur les clichés successifs on assiste à un eclaircissement général des plages pulmonaires qui tient à la diminution du nombre des grains visibles mais surtout à l'amoindrissement de leur volume. Le cliché prend alors l'aspect finement réticulé, aspect qu'il est bien difficile de séparer de l'aspect granulo-réticulé. Puis tout disparaît et l'image pulmonaire devient strictement normale.

Mais les images ganglionnaires, quand elles existent, semblent ne pas être influencées par le traitement.

Les lésions du fond de l'œil régressent à leur tour. « Seules les petites taches rosées ou jaunâtres peuvent disparaître sans laisser de traces. Les tubercules non centrés par une tache blanche prennent des limites plus nettes et paraissent plus petits. On voit apparaître du pigment à la périphérie et même au centre de la lésion sous forme de petits points noirs espacés qui peuvent confluer. »

Voici une observation d'une évolution constamment favorable.

OBSERVATION N° 9

La jeune C... (Marie-France) a 5 ans et demi. Il s'agit d'une jeune mulâtresse ayant deux frères en bonne santé. On ne retrouve aucun antécédent tuberculeux dans sa famille, aucun contage suspect. Elle est malade depuis plusieurs semaines. Son état général est mauvais. Elle est anorectique et très amaigrie.

Le 20 mai 1949, une radiographie montre de fines opacités micronodulaires généralisées et une opacité para-hilaire gauche. Elle est hospitalisée le 15 juin 1949.

La cuti-réaction est très positive. La température entre 38° et 39°. Il y a peu de dyspnée et les signes d'auscultation sont réduits à quelques petits râles.

L. C. R. et F. O. normaux.

Le traitement habituel est institué, 1 gr. de streptomycine en deux injections intra-musculaires quotidiennes.

Evolution : L'enfant reste longtemps fébrile et amaigrie.

Le 13 juillet, la radiographie montre des grains paraissant plus gros et plus espacés.

Le 15 août, elle est apyrétique; son poids est inchangé.

Le 29 août, le cliché n'est pas encore normal, mais les micronodules sont de plus en plus rares sur un fond réticulé.

En septembre, l'état général est bon. La température présente cependant parfois quelques clochers à 38°.

Le 24 septembre, après trois mois de traitement, la radiographie

est celle d'un poumon normal, mais l'opacité ganglionnaire persiste.

En novembre, la température est tout à fait stabilisée et le poids augmente. La radio confirme le nettoyage des poumons.

L'enfant est dirigée sur un établissement de cure à la fin du mois de décembre 1949.

Elle a reçu en tout 170 gr. de streptomycine, d'une façon ininterrompue, sans présenter jamais d'accidents.

Elle est toujours en très bonne santé.

2. Evolution rapidement mortelle.

A l'opposé des cas ou la streptomycine a produit une amélioration qui prend tous les aspects d'une guérison, on assiste parfois à une faillite complète et rapide du médicament.

Il s'agit le plus souvent soit d'enfants très jeunes, soit d'enfants qui ne sont soignés qu'à une période trop tardive de la maladie. Souvent les deux facteurs se trouvent réunis parce qu'on n'a pas pensé assez tôt à la tuberculose : cela justifie l'insistance avec laquelle nous avons montré la nécessité des réactions cutanées tuberculiniques et des radiographies pulmonaires, même si l'on ne retrouve aucun contage tuberculeux.

La gravité de la tuberculose de l'enfant au-dessous de trois ans est bien connue. C'est d'ailleurs à cause du pronostic toujours si lourd de la phtisie du nourrisson que beaucoup d'auteurs préconisent l'emploi systématique de la streptomycine à cet âge, quelle que soit la forme revêtue par la primo-infection. On conçoit qu'une tuberculose hématogène, diffuse, présente d'emblée une gravité toute particulière.

Lorsque la maladie évolue depuis longtemps, que les granulations miliaires sont non pas seulement faites d'alvéolite, mais au contraire largement caséifiées en leur centre, le manque de vascularisation empêche la streptomycine d'arriver au contact de tous les germes et par conséquent ne peut empêcher leur multiplication.

Dans ces cas malheureux on assiste à une accentuation de la dyspnée, de la cyanose et de la température. Si l'enfant ne meurt pas asphyxique, c'est la méningite tuberculeuse qui l'emporte et la plupart du temps cette complication existe déjà chez ces malades soignées trop tardivement.

3. Complications méningées.

La méningite constitue le danger toujours menaçant au cours du traitement de la tuberculose miliaire et après l'arrêt de ce traitement. Si l'on excepte les cas rapidement mortels parce que soignés in extremis, c'est la méningite qui cause la quasi-totalité des décès.

a) Le premier danger consiste à méconnaître l'atteinte méningée au début du traitement d'une tuberculose miliaire, et par conséquent à se contenter d'injections intra-musculaires de streptomycine : il faut donc pratiquer une P. L. dès que le diagnostic de miliaire est posé, car il est possible — et fréquent — de dépister ainsi par l'étude du L. C. R. des méningites à leur stade pré-clinique. Or, c'est dans la précocité du traitement intra-rachidien que les méningites trouvent leur plus grande chance de guérison. Les modifications liquidiennes peuvent être légères. La chute du taux du glucose au-dessous de 0 g. 52 semble le signe le plus précoce, antérieur à la chute des chlorures ou à l'augmentation de l'albuminorachie. Seule la découverte des B. K. dans le L. C. R. constitue un signe de certitude : mais l'examen direct est souvent insuffisant tandis que la culture sur milieu de Loewenstein ne peut fournir une indication qu'après un minimum de dix jours, et qu'il faut attendre un mois pour obtenir une culture macroscopiquement évidente. Cependant les modifications du L. C. R. sont généralement suffisantes pour imposer le diagnostic.

b) Même si elle n'existe pas au début du traitement, l'expérience prouve que la méningite menace le malade à tout moment. Malgré la continuation du traitement, de nouvelles décharges microbiennes peuvent se produire, et l'ensemencement des méninges en résulter. Ceci mérite une explication.

En 1948, envisageant les résultats obtenus grâce à la streptomycine, M. le Professeur Cathala craignait qu'ils ne se maintiennent pas. Il écrivait alors : « Les conditions d'efficacité de la médication sont sévères. Il faut que le médicament apporté par voie sanguine parvienne au contact des germes. Ceci implique des conditions anatomiques très précises. Les lésions scléro-caséeuses, les cloisonnements et les adhérences méningées sont,

de toute évidence, des obstacles graves, sinon irréductibles à la pénétration de la drogue... Dans les tuberculoses miliaires, pulmonaires, méningées, généralisées, il ne suffit peut-être pas d'obtenir l'extinction des ilôts jeunes de dissémination, et la disparition des multiples taches micro-nodulaires, il faudrait en outre, obtenir la cicatrisation de la communication de foyer tuberculeux à vaisseau, où s'est alimentée la première éruption granulique et d'où elle est prête à essaimer de nouveau quand l'imprégnation de l'organisme par l'antibiotique aura cessé. Pour des raisons anatomiques, la fistule scléro-caséeuse ganglio-vasculaire n'est pas aveuglée dans tous les cas, et sans doute y a-t-il là une grave cause d'échec. »

Avant l'ère de la streptomycine de nombreux auteurs voyaient dans les foyers caséeux de l'organisme la source d'éruptions granuliques successives. Loeschke mentionne que les foyers caséeux, osseux, rénaux, génitaux, de la prostate et des surrénales sont l'origine d'embols bacillaires, et que de tels foyers peuvent n'être révélés que par l'autopsie. De son côté Dufourt écrit : « Il faut bien admettre que les anciens foyers caséeux, et d'une manière plus générale les foyers tuberculeux demeurés virulents après la primo-infection, arrivent à contaminer le sang, soit par les lymphatiques qui en partent et aboutissent finalement aux veines, soit par les vaisseaux sanguins afférents. Plus le foyer sera ramolli et liquéfié, plus il sera important, plus le danger sera considérable... Les foyers ganglionnaires trachéo-bronchiques constituent après la primo-infection la source la plus constante de la perpétuité du virus, et de l'agression bacillaire sanguine. Ghon et son école ont eu le mérite de bien insister sur ce point et d'établir la réalité du circuit : poumons-ganglions trachéo-bronchiques-voies lymphatiques-voies veineuses-ventricule droit-retour au poumon. »

Or, l'action de la streptomycine est faible sur les lésions caséeuses. Il suffit de constater pour s'en convaincre les mauvais résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose ulcéro-caséeuse. La cause en est sans doute le manque de vascularisation qui ne permet pas à la drogue de pénétrer ces lésions. Il y a aussi peut-être des raisons chimiques. Des réservoirs de virus sont constitués par les ganglions, toujours plus ou moins casci-

fiés et contenant des germes, et qui persistent sur les radiographies même après la guérison du parenchyme pulmonaire. D'ailleurs la streptomycine ne possède que peu d'action sur les ganglions tuberculeux en général, tout au moins sur ceux de la période primaire. Etienne Bernard à même rapporté l'action néfaste de la streptomycine sur des ganglions cervicaux qui subirent une évolution phagédénique mortelle.

Il persiste donc, malgré le traitement, des foyers microbiens qui restent à l'abri de l'anti-biotique et d'où peuvent partir à n'importe quel moment des embols bacillaires.

Ces embols se traduisent sur le cliché par de nouveaux éléments micro-nodulaires et au fond de l'œil par une éclosion, ou une nouvelle éclosion de tubercules choroïdiens. Existe-t-il des signes qui fassent particulièrement craindre l'apparition d'une méningite ?

Il semble que la présence de lésions choroïdiennes constitue un élément péjoratif. « Pour le pronostic, l'examen ophtalmologique fait dès le début est encore précieux... La recherche des tubercules de la choroïde fut négative six fois sur sept cas où il n'y eut à aucun moment méningite tuberculeuse, et au contraire positive dans tous les cas, sauf un, qui s'accompagnèrent de méningite. » (R. Debrej.

Teln'est pas l'avis de M. Fontan (de Bordeaux) qui ne trouve pas que la méningite frappe électivement les malades porteurs de granulations choroïdiennes. Il remarque cependant que les lésions du fond de l'œil sont plus fréquentes chez les malades porteurs d'une méningite associée à la miliaire pulmonaire au moment de l'hospitalisatoin. C'est bien là une sorte de confirmation de la mauvaise signification des altérations tuberculeuses de la choroïde.

En tous cas l'apparition de ce tubercule, lorsqu'il n'existait pas ou l'apparition de nouveaux tubercules, doit faire craindre l'éventualité d'une méningite tuberculeuse à bref délai. Tel est le cas de l'observation suivante.

OBSERVATION N° 10

L'enfant C... (Dominique), âgé de un an et soigné pour grippe depuis un mois. Il n'y a pas d'antécédents bacillaires connus, la cuti-réaction est négative. Mais comme la radioscopie montre un

voile du poumon droit, on le fait hospitaliser à Purpan, le 10 février 1949.

Enfant fatigué, présentant des signes digestifs, mais pas de signes pulmonaires. Rate largement percutable.

Cuti-réaction négative le 11 février, intra-dermo au 1/1.000 négative, mais intra-dermo au 1/100 positive; la radiographie pulmonaire révèle une miliaire.

L'enfant reçoit alors 1 gr. de streptomycine par jour.

Evolution : La fièvre s'élève et restera extrêmement variable jusqu'à la fin. Après huit jours de traitement, l'intra-dermo au 1/1.000 devient positive, le poids reste stationnaire, puis fléchit vers le 25 février. Il ne se relèvera jamais, sauf pendant une amélioration temporaire, du 5 au 15 mars. A cette date apparaissent *plusieurs tubercules choroïdiens.*

Entre le 15 mars et le 20 avril, on assiste à une évolution péjorative du L. C. R. :

15 mars :

0,8 cellules,
0,30 albumine,
7,45 chlorures.

20 avril :

6 cellules,
0,45 albumine,
7,05 chlorures.

La chute de poids s'accélère, la dyspnée s'installe, l'enfant meurt dans l'hyperpyrexie le 26 avril.

Faute de pouvoir prévoir à coup sûr, il faut s'attacher à dépister la méningite à son extrême début. Mais les signes de début sont d'une grande discrétion. « Au cours d'une tuberculose micro-nodulaire diffuse, écrit R. Debre, tout signe anormal, même discret, même passager, tel que poussée fébrile, céphalée, vomissement, doit faire redouter un méningite tuberculeuse... Dans un de nos cas, un clonus du pied unilatéral, avec signe de Babinski traduisait probablement l'existence d'un tubercule cérébral. »

Par conséquent tous ces petits signes anormaux doivent faire pratiquer une P. L. Le risque de provoquer justement par cette manœuvre une effraction bactérienne dans les méninges semble avoir été surestimé. Nous pensons au contraire que sa pratique est obligatoire au moindre signe clinique suspect, et, en leur absence, chaque fois que l'examen du fond de l'œil montrera soit un tubercule choroïdien nouveau, soit une altération du nerf optique — hyperhémie, flou des bords, oedème ou stase, isolés ou associés au tubercule.

c) Nous avons constaté combien étaient fréquentes les méningites tuberculeuses dans les jours ou les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. En 1948, M. le Professeur Cathala notait que quatre enfants étaient morts de méningite secondaire successivement après quatre mois et demi, cinq mois, quatre mois et trois mois et demi de traitement. Un cinquième décédait de méningite un mois après l'arrêt du traitement. R. Debre rapporte que sur dix enfants hospitalisés sans localisation méningée, celle-ci se fit deux fois au cours du traitement, et deux fois après l'arrêt de celui-ci, successivement après sept jours et vingt-six jours. Nous avons vu survenir une rechute méningée trois fois après l'arrêt du traitement, chez trois enfants que leurs parents avaient expressément tenus à reprendre malgré nos conseils.

Voici leurs observations :

OBSERVATION N° 11

C... (André), âgé de deux ans, est hospitalisé le 5 mai 1948.

Rien de suspect dans sa famille.

Malade depuis le 28 mars : Température hectique, météorisme abdominal.

Le 16 avril, une radiographie montrait une adénopathie latéro-trachéale droite et des plages pulmonaires recouvertes d'un réseau irrégulier, ponctué de taches micro-nodulaires : c'est l'image typique de tuberculose granulo-réticulée. *La cuti-réaction était négative.*

A l'entrée à l'hôpital, il n'y a aucun signe pulmonaire, mais il y a une grosse rate. La radioscopie ne montre que des plages pulmonaires grisâtres.

Traitement et évolution : L'enfant reçoit 0,50 gr. de streptomycine par jour. La température reste élevée encore quelques jours, puis stationnaire autour de 38° ; l'enfant maigrit.

Le 20 juin, un érythème au niveau de la face et des membres guérit en deux jours.

Le 25 juin, l'image pulmonaire est inchangée. La température devient normale le 5 juillet. Le L. C. R. est normal.

Le 15 juillet, il y a amélioration de l'image pulmonaire qui est pratiquement normale le 1er août. On arrête la streptomycine, dont l'enfant a reçu 45 gr.

Il sort le 10 août 1948 sur la demande de ses parents.

Au bout d'un mois, l'état s'aggrave soudain, la température se rallume, l'amaigrissement est très intense. L'enfant est mort chez lui au début d'octobre, il semble que ce soit en pleine méningite.

OBSERVATION N° 12

L'enfant C... (Marie-Thérèse) a été probablement infectée par un de ses oncles. Elle est âgée de dix-neuf mois.

Elle est hospitalisée d'urgence le 13 janvier 1949 pour mauvais état général. Elle est pâle, avec une température hectique, elle tousse peu, est légèrement dyspnéique.

La cuti-réaction est fortement positive.

L'auscultation révèle quelques râles fins.

La radiographie montre une adénopathie juxta-médiastinale droite et un envahissement des deux champs pulmonaires par des micro-nodules.

L. C. R. et F. O. sont normaux.

Elle reçoit alors 1 gr. de streptomycine par jour.

Au bout d'un mois, il y a un nettoyage très net de la radio.

L'enfant fait une rougeole le 20 février et guérit en cinq ou six jours.

L'état général s'améliore et la température s'abaisse.

A partir du 10 mars, la streptomycine est descendue à 50 cg.

Ses parents veulent la reprendre le 14 mars, après deux mois de traitement et 56 gr. de streptomycine.

Elle revient le 4 avril, fébrile et amaigrie. Malgré une reprise de la streptomycine, l'enfant meurt de méningite fin avril. Il y avait alors des granulations chroroïdiennes.

OBSERVATION N° 13

Enfant B... (Nicole), âgée de trois mois.

Mère en bonne santé.

Père ayant présenté une bacillose pulmonaire, actuellement en voie de guérison (?).

Pesait 4 kg. à la naissance. A présenté depuis sa naissance de légers troubles digestifs, dont la conséquence a été un régime très variable (dryco, babeurre, vegelact, etc.).

Depuis, les troubles sont plus intenses, *à la suite d'une adénoïdite avec otite.*

Température irrégulière.

Mise à la pénicilline, une ébauche de toxicose apparaît dès qu'on arrête le traitement. Elle est hospitalisée pour oto-mastoïdite latente.

La température est à 39°. L'examen pulmonaire est négatif.

Mais la *cuti-réaction est fortement positive.*

La radiographie pulmonaire montre des images micro-nodulaires.

Le traitement par la streptomycine est immédiatement instituée à la dose de 1 gr. par jour.

Evolution : Le poids chute légèrement pendant dix jours, puis remonte.

La température est favorablement influencée vers le dixième jour du traitement.

Par la suite, après avoir reçu 53 gr. de streptomycine, les résultats sont les suivants :

Température se maintenant au-dessous de 38°, mais cependant pas normale.

Poids très satisfaisant (est passé de 5.340 gr. à 6.250 gr.).

La radiographie est meilleure, mais le nettoyage incomplet.

Le traitement est arrêté le 14 janvier.

L'enfant sort le 14 janvier, à la demande de sa famille.

Il est ramené le 26 janvier en plein état toxique (poids 5.500 gr.), et malgré la mise en perfusion et la reprise de la streptomycine, il meurt le 13 février. Il n'y a pas de signe clinique de méningite, *le fond d'œil était normal*, mais le L. C. R. révélait de grosses altérations. Il faut donc admettre que cet enfant est décédé d'une méningite secondaire.

Ces trois enfants avaient été traités pendant environ deux mois. *Le résultat démontre que ce temps est sûrement trop court.* Les résultats de M. le Professeur Cathala, que nous indiquions plus haut démontrent que des méningites peuvent se voir après quatre ou cinq mois de traitement et que par conséquent on ne saurait se contenter de traitements moins longs. Tous ces résultats permettent de conclure qu'avant d'interrompre le traitement il faut être tout à fait sûr de l'intégrité du L. C. R.

4. *Streptomycino-résistance.*

La longueur du traitement d'une part et l'existence de lésions anciennes d'autre part, semblent les deux grandes causes capables de provoquer une résistance du germe.

Wolinski, Reginster et Staenker étudient 47 sujets traités par la streptomycine et trouvent les pourcentages suivants de bacilles devenus résistants :

4,5	%	après 4 semaines.
12	%	6
23	%	8
37	%	12

Saentz et Canetti écrivent que la résistance peut venir de bonne heure, mais qu'elle est surtout fréquente lorsque la dose dépasse 40 g.

Récemment Etienne Bernard et Pierre Bourgeois ont montré

que plus une lésion est jeune, proche de la primo-infection, moins la résistance a de chances d'apparaître.

La miliaire est faite de lésions jeunes mais le traitement étant très long, il semble qu'on pourrait rencontrer assez souvent une résistance du germe. Au contraire ainsi que l'écrit Delaude dans sa thèse, « on isole rarement des souches résistantes au cours d'une miliaire, même traitée pendant longtemps ».

Nous devons cependant admettre qu'au sein des masses ganglionnaires caséeuses puissent se multiplier des souches résistantes capables de dissémination hématogène.

Signalons aussi l'éventualité d'une résistance d'emblée chez un malade infecté par des microbes résistants issus d'un malade déjà traité.

5. *Récidives tardives.*

Même si l'état de guérison apparente est atteint après un traitement de longue durée et lorsqu'auront été trouvés favorables les tests de guérison que nous donnons plus loin, il ne semble malheureusement pas qu'on puisse garantir dans tous les cas l'avenir des malades.

Certes, en dehors des rechutes rapides, les malades que nous avons guéri sont toujours en bon état, mais leur nombre est trop faible pour en tirer des conclusions très solides.

Au contraire, nous devons craindre des reprises tardives de la maladie, comme celles observées chez les adultes. E. Bernard en rapporte un cas et dit avoir eu connaissance de trois autres. Il y eut reprise de la miliaire un an après arrêt du traitement et guérison clinique et radiologique. La miliaire pulmonaire s'accompagna, au cours des cas de récidives, de tuberculose laryngée et de ganglions cervicaux ulcérés.

Nous avons vu que des réservoirs de virus — ganglions par exemple — restent à l'abri de l'anti-biotique. Ils persistent longtemps comme le prouvent les radiographies. Ils sont donc une menace constante d'un nouvel essaimage microbien.

Dans la nature même de la maladie on peut voir une cause de rechute : « S'il est une tuberculose qui ne protège pas, qui n'im-

munise jamais, c'est bien la miliaire. Elle suit en cela ce qu'on pourrait appeler la doctrine des septicémies, car les septicémies ignorent la notion d'immunité. De là détonnantes récidives. » (Dufourt).

Ces récidives lointaines sont d'autant plus à craindre qu'elles risquent d'être le fait de bacilles streptomycino-résistants.

III. DUREE DU TRAITEMENT

Nous avons eu pour principe de diminuer les doses journalières de streptomycine lorsqu'une amélioration considérable est apparue. Cette façon de faire ne peut présenter que des avantages, à condition de ne pas relâcher la surveillance dont l'enfant est l'objet et d'être prêt à reprendre les doses du début au premier signe suspect.

Mais le moment de l'arrêt du traitement nous paraît très difficile à preciser. Il est évidemment variable d'un malade à l'autre, selon la vitesse avec laquelle la guérison apparente a été obtenue, et selon la précocité du traitement.

L'amélioration de l'état général, l'apyrexie, le nettoyage radiologique et un fond d'œil normal semblent les conditions indispensables à réaliser. Mais nous avons déjà dit que l'apyrexie et la reprise du poids ne sont parfois obtenues que par l'interruption du traitement. Peut-être peut-on arrêter momentanément la thérapeutique afin de se rendre compte de la part qui revient à la toxicité du médicament dans le mauvais état général. En tout cas, cet arrêt ne saurait durer plus de huit jours : si le poids continue à descendre, si l'anorexie persiste, il faut mettre ces phénomènes sur le compte de la maladie, et non pas du traitement.

Même lorsque ces conditions sont réalisées, il ne paraît guère prudent d'interrompre la streptomycine avant un certain délai. M. le Professeur Fontan, à Bordeaux, attend deux mois après le nettoyage du poumon, en l'absence de lésions non cicatrisées du fond de l'œil et de modification du liquide céphalo-rachidien.

Il paraît utile de comparer les données cliniques avec celles que fournissent un certain nombre d'examens de laboratoire. Selon WESTERGREEN, qui a étudié 204 cas de miliaires traitées par sulfones, streptomycine et P. A. S., les meilleurs tests ne sont justement pas le cliché radiographique mais la courbe thermique, la vitesse de sédimentation et le pourcentage des polynucléaires neutrophiles à noyau non segmenté (formule d'ARNETH). Même lorsque la température est heureusement influencée, si malgré des doses suffisantes aucune amélioration des deux autres tests n'est obtenue au bout de deux à quatre semaines, il est peu probable que le médicament soit réellement efficace, et il est logique d'abandonner son emploi.

Même en l'absence d'amélioration radiographique, il est logique, si les trois tests donnent une indication favorable, de poursuivre la médication aussi longtemps que possible, une chimio-résistance du bacille devant précocement se refléter dans une aggravation des deux tests de laboratoire. De même, après un traitement qui s'est révélé efficace, le signe le plus précoce et le plus sûr de la nécessité d'une reprise du traitement consiste en l'aggravation de ces deux tests. (Poumon n° 3, 1949).

L'étude de la vitesse de sédimentation semble d'un grand intérêt. CHENARD (Thèse de Paris, 1948) a montré qu'au cours des primo-infections de l'enfant des courbes hautes traduisant des lésions évolutives en activité sont d'un mauvais pronostic lorsqu'elles ne s'abaissent pas au cours du traitement, et inversement.

Nous avons vu que le nettoyage radiographique pouvait demander deux ou trois mois pour être complet. Il faut donc s'attendre à des traitements de très longue durée. Nous avons déjà dit que quatre ou cinq mois étaient sûrement nécessaires, puisqu'on voit des méningites mortelles s'installer après ce temps de traitement. Les traitements trop courts sont responsables des accidents que nous avons déjà signalés. Cependant deux enfants sont toujours en bonne santé après des traitements n'ayant duré que deux mois.

OBSERVATION N° 14

François C..., âgé de six mois, est hospitalisé le 13 juin 1946, pour « anémie ».

La mère est tuberculeuse, mais considérée comme non contagieuse.

L'enfant pousse bien jusqu'au 15 mai. A ce moment il aurait présenté un « refroidissement ». Il est fébrile et dyspnéique. Progessivement la dyspnée s'accroit.

A son hospitalisation, la graphie montre une infiltration micronodulaire diffuse des deux poumons. La cuti est fortement positive.

Sous l'action de la streptomycine (50 cgr. par jour), la dyspnée diminue très rapidement. Le poids se relève. La température devient normale. Malgré peu de modifications de l'image radiologique, une sortie d'essai est tentée le 26 août, après 75 jours de traitement.

L'enfant revient le 4 octobre, en bon état. Une radio montre seulement la persistance d'une sorte de réticulum, mais pas de micronodules.

Il a été revu bien portant au début de 1949, mais depuis on a perdu sa trace.

OBSERVATION N° 15

Enfant P... (Josiane).

Aurait été contaminée par un voisin.

Elle entre le 18 juin 1948 pour primo-infection, en assez bon état général. Température à 38°. La cuti-réaction est positive.

La radiographie montre une image miliaire généralisée.

Le F. O. et le L. C. R. sont normaux.

Evolution : 1 gr. de streptomycine est injecté tous les jours.

La température s'élève les huit premiers jours du traitement et décroit ensuite doucement.

L'amaigrissement s'accentue encore pendant un mois, mais le poids se relève ensuite.

L'aspect radiologique ne s'améliore qu'après deux mois de traitement. La température est alors normale.

L'enfant est repris sans ses parents, malgré nos conseils, quelques jours après.

On la revoit encore le 22 août 1949, après huit mois d'interruption de traitement. Il y a une grosse amélioration de l'état général. La température est normale.

Malgré ces deux cas, nous préférons nous ranger à l'avis de M. le Professeur Mourriquand qui demande des traitements très longs (un an) même lorsque cela ne paraît pas nécessaire.

Malheureusement on est parfois obligé d'interrompre la médication à cause de l'action toxique de l'anti-biotique, comme dans l'observation suivante.

OBSERVATION N° 16

L'enfant K... (Georges) est hospitalisé, à l'âge de dix mois, pour troubles gastro-intestinaux importants. Ces troubles cèdent rapidement à une diététique mieux réglée, mais la fièvre s'allume malgré une reprise de poids. Il existe quelques signes pulmonaires discrets.

La cuti-réaction est négative. Au bout d'un mois on trouve une intra-dermo-réaction positive d'abord au 1/100, puis au 1/1.000.

La radiographie montre une miliaire.

Le F. O. est normal.

Le traitement n'a aucune action sur l'image radiologique, fort peu sur la fièvre et provoque une anorexie tellement importante que, devant la chute de poids qui se précise, on décide de l'interrompre.

Au bout de un mois on reprend la médication à très faibles doses (25 cgr. par jour). Ce traitement paraît agir favorablement sur la température, mais le poids qui était remonté de 6.900 gr. à 7.200 gr., tombe à nouveau à 6.800 gr. et l'enfant ne veut plus s'alimenter.

Quatre mois passent ainsi, l'image pulmonaire étant inchangée. Cependant le L. C. R. reste normal.

Mais, au bout de ce temps, la température s'élève et on décide de reprendre la médication à la dose de 1 gr. par jour. On assiste alors à l'élévation de la température, tandis que le cliché ne montre aucune amélioration.

Le F. O. reste normal.

L'enfant est mort cachectique, dans l'hyperthermie.

Il est bien probable qu'au cours de ce traitement existait une streptomycino-résistance.

En résumé le traitement doit être continué toutes les fois qu'on peut le faire bien après que le nettoyage radiologique est obtenu. Il est nécessaire que les lésions du fond de l'œil soient cicatrisées, et que le liquide céphalo-rachidien soit indemne de toute altération : une P. L. de contrôle nous paraît souhaitable. Enfin l'étude de la vitesse de sédimentation doit donner des indications favorables.

Nous verrons plus loin la possibilité de continuer un traitement d'entretien avec des produits actifs contre le B. K. et qui n'ont pas la toxicité de la streptomycine.

IV. RESULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Cette étude a été faite généralement chez des malades morts de méningite pendant le traitement d'une miliaire. Elle a per-

mis de constater l'action indéniable de la streptomycine sur la granulation miliaire.

Macroscopiquement, il n'existe parfois plus de traces de lésions dans les poumons.

L'examen microscopique montre que les lésions sont remaniées par un véritable processus cicatriciel qui traduit l'accentuation de la réaction conjonctive au niveau du follicule.

Cette action peut être très rapide : dès le cinquième jour il se produit une réaction inflammatoire avec afflux de cellules rondes sur toute la surface du follicule, réaction suivie d'une prolifération très active et très rapide du fin réticulum existant normalement dans la masse du follicule. Le centre caséifié se trouve ainsi envahi par une sclérose de pénétration. Dans d'autres cas, on note la persistance du centre caséifié, mais on observe une véritable sclérose d'encerclement. Les fibres conjonctives finissent par constituer une capsule au pourtour du follicule.

Un stade de plus peut être atteint vers la guérison du nodule miliaire : E. Bernard rapporte un cas où le poumon ne contenait plus aucune granulation typique, mais dans certaines zones apparaissait un minuscule poitillé blanchâtre qui correspondait histologiquement à des foyers histiocytaires réduits à l'extrême et sans aucune réaction fibreuse.

Dans un même poumon on peut trouver des cicatrices de nodules, et d'autres nodules en pleine activité. Dans quatre cas semblables, John C. Kidd note qu'il s'agit de malades ayant au début favorablement réagi au traitement; puis ayant rechuté; tandis que leurs bacilles devenaient streptomycino-résistants.

Baggentoos, Feldman et Hinshaw font observer que pour parler de guérison il faudrait que la recherche des bacilles dans les viscères soit négative, par recherche sur lame et par inoculation au cobaye. Il n'en est malheureusement pas toujours ainsi : il est vrai que les autopsies signifient que le traitement a finalement échoué. D'ailleurs, chez un malade guéri radiologiquement d'une miliaire au trente-cinquième jour du traitement, mais décédé de méningite au 297e jour, John C. Kidd n'a pas réussi à faire poser de B. K. par culture de poumon.

Cependant, même lorsqu'il n'y avait que des cicatrices de

nodules les ganglions caséeux ne témoignaient d'aucune tendance à la cicatrisation.

L'étude anatomo-pathologique confirme les résultats de la clinique : la miliaire peut guérir au niveau des poumons, parfois même très complètement mais cela ne signifie pas obligatoirement une guérison définitive de la maladie tuberculeuse.

V. RESULTATS STATISTIQUES DE LA STREPTOMYCINOTHERAPIE ISOLEE

En 1948 R. Debre publie 16 observations de tuberculose miliaire : dix malades sont vivants, mais deux n'ont pas un L. C. R. normal. Aucun recul ne permet de prévoir l'évolution définitive de ces cas.

M. le Professeur Fontan compte, sur neuf malades, quatre enfants toujours vivants après un mois et demi à neuf mois d'arrêt de traitement, un autre est en traitement.

M. le Professeur Mouriquand (Pédiatrie n° 1, 1950) compte quatorze granulies isolées : cinq morts (deux de méningite tartive, un sur lequel la streptomycine n'a eu aucun effet à cause d'une résistance précoce du germe, deux par arrêt trop hâtif de la thérapeutique) ; huit ont guéri : pour deux, il y a vingt mois de recul depuis l'arrêt du traitement, un autre évolue vers la méningite.

M. le Professeur Cathala, en 1949, compte sur sept malades : trois guérisons et quatre décès.

En Amérique Bunn, sur vingt-cinq malades traités compte neuf guéris après deux à vingt semaines d'arrêt de traitement.

Dans ces statistiques ne sont comptés que les enfants qui ne présentaient pas de méningite tuberculeuse au moment de leur hospitalisation. Ceux qui sont morts très rapidement, dans les quelques jours qui suivirent leur entrée dans un service ne sont généralement pas comptés. Par conséquent, si la proportion des guérisons oscille dans ces conditions autour de 30 à 50 %, nous ne pensons pas que ce soit là les véritables chances de guéri-

son pour un enfant atteint de tuberculose miliaire. Observons aussi que beaucoup d'enfants sont comptés dans les guéris alors que le traitement vient à peine d'être interrompu.

Mais il semble maintenant possible d'améliorer ces résultats en employant comme thérapeutique non pas la seule streptomycine, mais en lui associant des drogues dont l'action bactériostatique est désormais évidente : sulfones et P. A. S.

QUATRIÈME PARTIE

Traitements Associés

1. *Les sulfones.*

Dès 1937, Fourneau, Trefouel et Mme Trefouel, Nitti et Bovet montrèrent, en même temps que Buttle et ses collaboraeurs, que la diamino-4-4'-diphényl sulfone était extrêmement active sur l'infection streptococcique de la souris. L'action est bactériostatique. Rist publia en mars 1939 les premiers essais de cette sulfone, dite sulfone-mère, sur le B. K. En Amérique, Feldman, Hinshaw et Moses étudièrent l'action de la drogue sur les cobayes tuberculisés. Mais en même temps on s'aperçut que chez l'homme le produit présentait une forte toxicité. C'est pourquoi on employa d'abord les dérivés mono ou di-substitués. Actuellement il semble qu'une posologie mieux connue permette l'emploi de la sulfone-mère, beaucoup plus active.

En janvier 1948, Lincoln, Stone et Hofman publient dans le *Bulletin du John Hopkins Hospital* les premiers résultats obtenus par l'emploi exclusif de l'un des dérivés, la Promisole, dans des cas de tuberculose miliaire de l'enfant. Les auteurs comptent quatre décès rapides (enfants en très mauvais état général au début du traitement) ; deux décès après quarante-trois jours et quatre mois et demi de traitement, trois guérisons apparentes avec récession radiographique complète de l'image miliaire. Les enfants sont vivants après trente à trente-trois mois de traitement. Mais deux cas évoluèrent vers l'excavation de la lésion primaire, et un autre développa une méningite tuberculeuse au cours du traitement. Ces trois enfants recevaient toujours des doses d'entretien de promisole au moment de la publication des résultats.

son pour un enfant atteint de tuberculose miliaire. Observons aussi que beaucoup d'enfants sont comptés dans les guéris alors que le traitement vient à peine d'être interrompu.

Mais il semble maintenant possible d'améliorer ces résultats en employant comme thérapeutique non pas la seule streptomycine, mais en lui associant des drogues dont l'action bactériostatique est désormais évidente : sulfones et P. A. S.

QUATRIÈME PARTIE

Traitements Associés

1. *Les sulfones.*

Dès 1937, Fourneau, Trefouel et Mme Trefouel, Nitti et Bovet montrèrent, en même temps que Buttle et ses collaboraeurs, que la diamino-4-4'-diphényl sulfone était extrêmement active sur l'infection streptococcique de la souris. L'action est bactériostatique. Rist publia en mars 1939 les premiers essais de cette sulfone, dite sulfone-mère, sur le B. K. En Amérique, Feldman, Hinshaw et Moses étudièrent l'action de la drogue sur les cobayes tuberculisés. Mais en même temps on s'aperçut que chez l'homme le produit présentait une forte toxicité. C'est pourquoi on employa d'abord les dérivés mono ou di-substitués. Actuellement il semble qu'une posologie mieux connue permette l'emploi de la sulfone-mère, beaucoup plus active.

En janvier 1948, Lincoln, Stone et Hofman publient dans le *Bulletin du John Hopkins Hospital* les premiers résultats obtenus par l'emploi exclusif de l'un des dérivés, la Promisole, dans des cas de tuberculose miliaire de l'enfant. Les auteurs comptent quatre décès rapides (enfants en très mauvais état général au début du traitement) ; deux décès après quarante-trois jours et quatre mois et demi de traitement, trois guérisons apparentes avec récession radiographique complète de l'image miliaire. Les enfants sont vivants après trente à trente-trois mois de traitement. Mais deux cas évoluèrent vers l'excavation de la lésion primaire, et un autre développa une méningite tuberculeuse au cours du traitement. Ces trois enfants recevaient toujours des doses d'entretien de promisole au moment de la publication des résultats.

III. *Avantages de traitements associés.*

a) L'adjonction de sulfone ou de P. A. S. permet l'emploi de doses faibles de streptomycine.

b) Cette association diminue les risques de streptomycino-résistance. Bien qu'il ne soit pas très fréquent, ce risque existe cependant au cours du traitement des miliaires. Dans sa thèse, Delaude rapporte les résultats obtenus par Karlson et ses collaborateurs : « Ces auteurs ont étudié au cours du traitement, la sensibilité à la streptomycine des germes isolés chez quatorze malades atteints de tuberculose pulmonaire fibro-caséeuse ancienne; ces malades reçurent pendant six mois 50 cg. de streptomycine et 10 g. environ de P. A. S. par jour, associés deux semaines sur trois, à 5 g. de Promine par 24 heures et par voie veineuse. Après 120 jours, un seul de ces malades était porteur de bacilles streptomycino-résistants. A la fin des six mois, trois autres malades étaient aussi porteurs de tels bacilles, mais deux d'entre eux, en raison de troubles digestifs, n'avaient pu poursuivre l'ingestion de P. A. S.

c) La moindre toxicité et la posibilité d'une administration orale du P. A. S. permettent de continuer un traitement d'entretien longtemps après la guérison apparente. Ainsi seront peut-être évitées ces rechutes précoces ou tardives qui rendent si délicate l'interruption des injections de streptomycine.

IV. *Conduite du traitement associé.*

A la lumière de ces renseignements il nous paraît que le *traitement des tuberculoses pulmonaires miliaires de l'enfant devra comporter obligatoirement l'association à la streptomycine d'une sulfone ou de l'acide para-amino salicylique.*

Nous proposerons donc le schéma suivant :

1. Un traitement d'attaque consistant en deux injections intra-musculaires quotidiennes de streptomycine (5 cg. par kilo

de poids au minimum, 8 cg. au maximum) et six prises quotidiennes de P. A. S. (40 à 50 cg. par kilo de poids).

2. Ce traitement est maintenu jusqu'au nettoyage important de l'image radiologique. Il nous paraît alors possible de réduire la dose de streptomycine.

3. La streptomycine ne saurait être interrompue avant quatre mois de traitement.

4. A partir de ce moment le P. A. S., ou une sulfone, sera employé seul, mais de façon continue pendant de longs mois. Cette partie du traitement ne nous paraît pas requérir le séjour hospitalier, au contraire de la première. Une station climatique nous semble préférable.

5. Pendant tout le temps du traitement d'attaque, l'enfant sera pesé régulièrement. Les radiographies doivent être pratiquées tous les 15 ou 20 jours. L'examen du L. C. R. se fera dans les conditions que nous avons déjà indiquées. Le fond de l'œil doit être examiné deux fois par semaine.

La recherche de la sensibilité du germe à la streptomycine est indispensable au début et en cours de traitement.

6. Bien entendu les médications adjuvantes classiques : calcium, vitamines A et D, toniques généraux nous semblent de prescription indispensable.

CONCLUSIONS

Le premier problème posé par la tuberculose miliaire de l'enfance est celui de son diagnostic : lorsque la preuve est faite de la nature tuberculeuse de la maladie, il importe de reconnaître la miliaire derrière les aspects atypiques qu'elle peut présenter cliniquement et surtout radiologiquement.

Le deuxième problème est celui du traitement : tout en espérant de nouveaux antibiotiques – néomycine par exemple – des résultats supérieurs, la streptomycine représente le médicament le plus efficace, mais il est préférable de lui associer un autre produit anti-bactérien.

On arrive ainsi à guérir un pourcentage important de malades mais les risques d'une complication méningée assombrissent encore beaucoup le pronostic.

C'est pourquoi nous gardons comme conclusion ces lignes de M. le Professeur CATHALA « en matière de tuberculose, comme pour toutes les autres épidémies, le traitement et l'isolement des malades, la mise à l'abri des sujets particulièrement sensibles et menacés, tous éléments d'une prophylaxie du germe, ne dispensent pas d'une prophylaxie du terrain. En l'espèce, la prophylaxie du terrain, c'est la diffusion de la vaccination B. C. G. Il nous semble qu'avec le recul du temps l'indication de la vaccination de CALMETTE devient de plus en plus impérieuse. Et ceux qui craindraient que la multiplicité des traitements anti-biotiques ne sélectionnat une race de bacilles réfractaires à leur action, doivent plus encore militer en faveur d'une prophylaxie du terrain.

Le Président de thèse : SORET

Vu, le Doyen : LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 26 mai 1950.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1] Et. Bernard, Kreis, Paley, M^lle Lothe. — Sur les confins des tublrculoses pulmonaires miliaires et nodulaires disséminées (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1948, p. 1002).

2] Et. Bernard, B. Kreis et M^lle Loth. — Tuberculoses traitées par la streptomycine, livre 1949.

3] P. Bourgeois, Canetti, Genévrier et Colle. — L'action de la streptomycine sur les tuberculoses cavitaires (*Rev. de la Tuberculose*, 14-3, 1950).

4] D. Brunel. — Le traitement streptomycinique de la tuberculose primo-secondaire de l'enfant et du nourrisson (*Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, 17 juin 1949).

5] Cathala, Bastin et Hartmann. — Tuberculose du premier âge et streptomycine (*Bull. Acad. de Méd.*, 8 février 1949, et *Presse Médicale*, 20 avril 1949, n° 26).

6] Chenard. — Etude de la vitesse de sédimentation dans les primo-infections de l'enfant (*Thèse de Paris*, 1948).

7] Cocchi. — Terapia dell tuberculosi con streptomycina, solfone e vitamina A (Tuberculosi miliare e meningite tubercolare), *Riv. Clin. Ped.*, 1948, 46, 209-375).

8] Daddi (G.) et Pana. — Referti anatomici di un caso du tuberculosi generalizzata trattado con streptomycina.

9] Debré (R.), Tieffry (St.) et Brissaud (H.-E.). — La streptomycine appliquée au traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire chez l'enfant, Masson, Paris, 1948.

10] Debré, Mozzionacci, Brissaud, Kaplan et M^lle Bouveau. — Premiers résultats du P. A. S. au cours des tuberculoses miliaires de l'enfance, *Pédiatrie*, 1950, n° 1.

11] Dufourt (A.) et Hermann (A.). — Les tuberculoses infiltratives diffuses hématogènes, *Journal de Médecine de Lyon*, 20 décembre 1949, p. 949.

12] Myron (W.-Fischer). — Streptomycin resistant tubercle bacilli, this development during streptomycin therapy of pulmonary Tuberculosis (*The Americ. Review oftuberculosis*, January 1948).

13] Fontan, Verger et Aussaresses. — Le trait. de la granulie chez l'enfant par la streptomycine (*Archives Françaises de Pédiatrie*, n° 2, 1949, p. 219).

14] Hartmann. — De l'opportunité du traitement des primo-infections tuberculeuses du nourrisson par la streptomycine. *Thèse*, Paris, 1949.

[15] John G. Kidd. — Modifications of tuberculosis lesions in patients treated with streptomycin (*The New York Hospital Cornel Medical Center.*, 1949).

[16] Lehman (Jorgen). — Para-amino-salicylic acid in the treatment of the tuberculosis (*Lancet*, 1, 15, 1946).

[17] Lincoln, Stone and Hofman. — Tuberculose généralisée traitée par la Promisole (*Bull. of the John Hopkins Hospital*, Jan. 1948).

[18] Lincoln (E.-M.), Kirnse (T.-W.). — Streptomycin and Promisole in Miliary tuberculosis and tuberculosis meningitis of children (*Lancet*, n° 19, 1949).

[19] Mouriquand, de Chavannes et Madonna. — Streptomycine et primo-infection du nourrisson (*Pédiatrie*, 1950, n° 1).

[20] Paraf. — Miliaires compliquées de méningite traitées simultanément par la streptomycine et le P. A. S. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1-2, 1949).

[21] A. Saentz et G. Canatti. — Streptomycino-résistance (*Revue de la Tuberculose*, 1949, n°s 9-10, p. 746).

[22] Salvi (A.-E.-F.). — Para amino salicylic acid as an aerosol in the treatment of respiratory tuberculosis (*Tubercle*, 1949, n° 10, oct.).

[23] Tapie, Laporte et Monnier. — Indications de la P. L. dans la conduite du traitement des miliaires tuberculeuses (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 44, 1949).

[24] Westerggeen. — Les tests mesurant l'action des antibiotiques au cours du traitement de la tuberculose (*Poumon*, 111, 1949, p. 187).

[25] Wolinski, Reginster et Steanker. — Drug-resistant bacilli in patients treated with streptomycin (*Am. Rew. Tuber.*, 111, 1948, 335).

Imprimerie P. Julia, 2, rue Temponières — Toulouse.